



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 FEV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2



Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 190600

| | | | |
|---|----------------------|--|---|
| REMISE DES PIÈCES DATE 28 MARS 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 28 MARS 2003 Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2003/007 | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Département des Brevets Monsieur François DAVID 102, Route de Noisy 93235 ROMAINVILLE CEDEX | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | | | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Demande de certificat d'utilité | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande divisionnaire | | <input type="checkbox"/> | |
| <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> | | N° | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| | | N° | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> | | <input type="checkbox"/> | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | Aventis Pharma S.A. | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance | |
| N° SIREN | | 3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4 | |
| Code APE-NAF | | . . . | |
| Adresse | Rue | 20, Avenue Raymond Aron | |
| | Code postal et ville | 92160 | ANTONY |
| Pays | | FRANCE | |
| Nationalité | | Française | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 49 91 56 27 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01 49 91 46 10 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

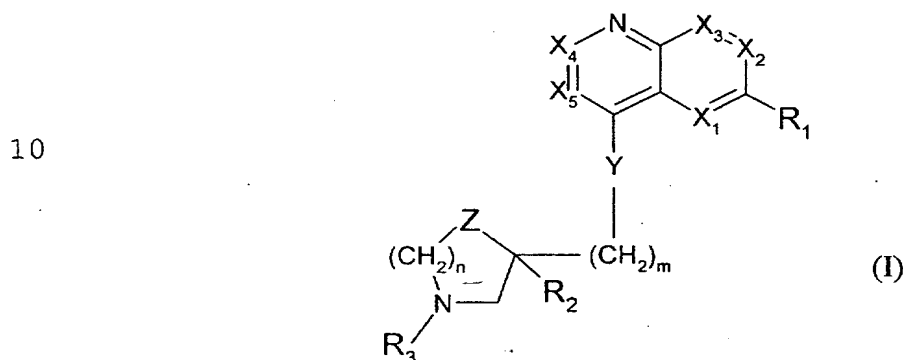
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

| | | | |
|---|----------------------|--|-------------------|
| REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU 0303812 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> | | frav2003/007 | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | DAVID | |
| Prénom | | François | |
| Cabinet ou Société | | Aventis Pharma S.A. | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | 102, Route de Noisy | |
| | Code postal et ville | 93235 | ROMAINVILLE CEDEX |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | 01 49 91 56 27 | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | 01 49 91 46 10 | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i> | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) François DAVID Mandataire | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

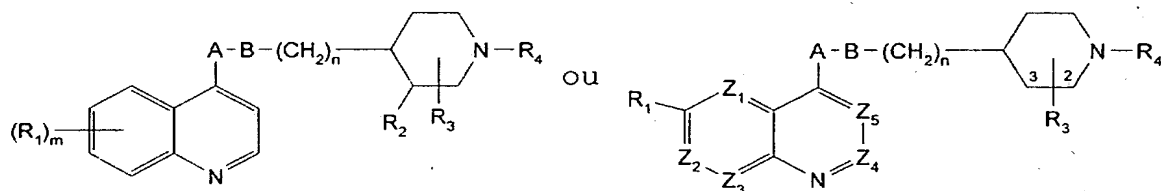
DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés de
quinoléines-4-substituées de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leurs procédé et intermédiaires de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont
20 été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine
antimicrobiens, de formule générale :



dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente
25 alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcényloxycarbonyle, alcénylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle, R_4 est un groupe
30 $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement

substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR_{11} , CR_6R_7 pour lequel R_6 et R_7 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcènyle, alcénylcarbonyle, hydroxy, amino, et Z_1 à Z_5 sont N ou CR_{1a}

D'autres demandes, notamment WO 00/21952, WO 00/21948, WO 01/07432, WO 01/07433, WO 03/010138, ou encore WO 02/40474 ou WO 02/072572 décrivent d'autres dérivés de 4-quinolyl

10 propyl) pipéridines, substituées notamment en 3 ou disubstituées en 4, actifs dans le même domaine. La demande européenne EP 30044 décrit par ailleurs des dérivés apparentés, actifs dans le domaine cardiovasculaire.

Aucun dérivé de cette nature dont le cycle pipéridine a été 15 modifié comme dans ceux de formule (I) ci-dessus n'a été décrit à ce jour.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les composés de formule générale (I) dans laquelle :

20

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 représentent respectivement $>\text{C}-\text{R}'_1$ à $>\text{C}-\text{R}'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 , sont identiques ou différents et 25 représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, 30 cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, nitro, $-\text{NRaRb}$ ou $-\text{CONRaRb}$ (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

35 attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote

ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou
 5 bicyclique, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cycloalcoyloxy-carbonyl, -NRaRb ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme précédemment, ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthoxy, ou bien R₁ peut également représenter difluorométhoxy, ou un
 10 radical de structure -C_mF_{2m+1}, -SC_mF_{2m+1} ou -OC_mF_{2m+1} pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'₅ peut également représenter trifluoracétyle,

Y représente un groupe CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R
 15 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆);

m est égal à 1, 2 ou 3 ;

n est égal à 0, 1 ou 2 ;

20

Z représente un groupe CH₂ ou bien Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe SO ou SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

25 R₂ représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CH₂OH ou -CH₂-CH₂OH, R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoylène
 30 et R°₃ représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyl, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, acyle,
 35 cycloalcoylcarbonyl, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyl, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)₂, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle,

phénylalcylsulfonyle, phénylalcylamino, N-alcyl N-phényl
 aminoalcyle, N-cycloalcyl N-phénylalcyl amino, benzyle,
 hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy,
 hétéroarylthio, hétéroarylsulfynyle, hétéroarylsulfonyle,
 5 hétéroarylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino, N-
 cycloalcyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcabonyle,
 hétéroarylalcylloxy, hétéroarylalcylthio,
 hétéroarylalcylsulfynyle, hétéroarylalcylsulfonyle,
 hétéroarylalcylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino-alcyle,
 10 N-cycloalcyl N-hétéroaryl aminoalcyle, (les parties
 hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques),
 carboxy, alcylloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour
 lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène,
 alcyle, cycloalcyle, phényle, hétéroaryle mono ou
 15 bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy,
 alcylloxy, cycloalcylloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec
 l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5
 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre
 hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant
 20 un substituant alcyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique
 mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont
 l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfynyle ou sulfonyle),
 ou bien R^o représente -CR'^b=CR'^c-R'^a pour lequel R'^a
 représente phényle, phénylalcyle, hétéroaryle ou
 25 hétéroarylalcyle dont la partie hétéroaryle est mono ou
 bicyclique, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle,
 phénylsulfynylalcyle, phénylsulfonylalcyle,
 phénylaminoalcyle, N-alcyl N-phényl aminoalcyle,
 hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle,
 30 hétéroarylsulfynylalcyle, hétéroarylsulfonylalcyle,
 hétéroarylaminoalcyle, N-alcyl N-hétéroaryl aminoalcyle,
 hétéroarylthio, hétéroarylsulfynyle, hétéroarylsulfonyle,
 (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou
 bicycliques), phénylthio, phénylsulfynyle, phénylsulfonyle,
 35 et pour lequel R'^b et R'^c représentent hydrogène, alcyle ou
 cycloalcyle, ou bien R^o représente un radical -C=C-Rd pour
 lequel Rd est alcyle, phényle, phénylalcyle,
 phénoxyalcyle, phénylthioalcyle,

N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R° , représente un radical $-CF_2$ -phényle ou $-CF_2$ -hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano, alcoylamino, $-NRaRb$ pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonyl-alcoyle, étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels, sont de très puissants agents anti-bactériens.

Il est entendu que les radicaux qui représentent ou portent un atome d'halogène représentent un halogène choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode, de préférence le fluor.

30

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétéroaryle mono ou bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyne, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényne, benzofuranyne indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle,

quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinazolyle, quinoxalyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle pouvant être éventuellement substitués par les substituants énoncés ci-dessus.

5 Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment citer ceux dans lesquels

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

10 $R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy :

"Y" représente un radical $CH_2, CHOH, CHF, CHNH_2$ ou $C=O$;

15

m est égal à 2 ;

n est tel que défini précédemment ;

20 Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini précédemment, et

25 R_3 représente un radical $alk-R^o_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et R^o_3 représente alcoyloxy, alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryl (mono ou bicyclique), oxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétérocyclyl amino, 35 N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties

- hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques),
 -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis
 comme dans la revendication 1, ou bien R°₃ représente
 -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle,
- 5 phénylalcyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcyle, hétéroaryle
 étant mono ou bicyclique, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle,
 phénylaminoalcyle,
 N-alcoyl N-phényl aminoalcyle, hétéroaryloxyalcyle,
 hétéroarylthioalcyle, hétéroarylaminoalcyle,
- 10 N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcyle, hétéroarylthio, (les
 parties hétéroaryles étant mono ou bicycliques), ou
 phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène,
 alcyle ou cycloalcyle, ou bien R°₃ représente un radical
 -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcyle, phényle, phénylalcyle,
- 15 phénoxyalcyle, phénylthioalcyle, N-alcoyl N-phényl amino-
 alcyle, hétéroaryl mono ou bicyclique, hétéroarylalcyle,
 hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle,
 hétéroarylaminoalcyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcylé,
 (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques), ou bien
- 20 R°₃ représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle
 mono ou bicyclique,
 étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle,
 benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être
 éventuellement substitués comme envisagé plus haut,
- 25
- sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les
 mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn
 ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels, et plus
 particulièrement ceux dans lesquels
- 30
- X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à
 >C-R'₅,
- R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, sont identiques ou différents et
- 35 représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
 alcyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène
 substitué par alcoyloxy ;
 Y représente un radical CH₂, CHOH, CHF, CHNH₂ ou C=O ;

m est égal à 2 ;

n est tel que défini précédemment ;

5

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini plus haut, et

10

R_3 représente un radical alk-R° , pour lequel alk est un radical alcoylène et R° représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylcoyloxy,

phénylcoylthio, hétéroaryle (mono ou bicyclique), oxy, phénylcoylthio, hétéroarylthio, hétéroarylcoyloxy, hétéroarylcoylthio, (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques) ou bien R_3 représente $-\text{CR}'\text{b}=\text{CR}'\text{c}-\text{R}'\text{a}$ pour lequel $\text{R}'\text{a}$ représente phényle, phénylcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylcoyle, hétéroaryle étant mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthio (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques étant mono ou bicycliques, ou phénylthio, et pour lequel $\text{R}'\text{b}$ et $\text{R}'\text{c}$ représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R° représente un radical $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$ pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques), étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

Parmi les composés de formule générale (I), l'invention a tout particulièrement pour objet l'une quelconque de ceux dont les noms suivent :

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 5 • l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 10 • l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 15 • l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- 20 • l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 25 • l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 30 • l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 35 • l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;

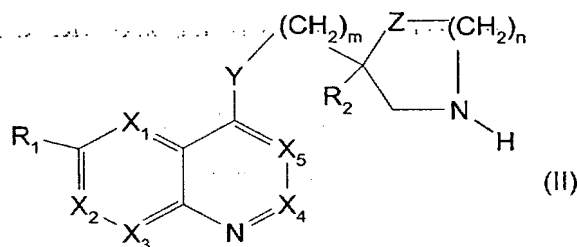
sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn

ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinoléine-4-substituée de formule générale :

5

10



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , Y , Z , m et n sont définis comme précédemment, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la

15 séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique

20 s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



(IIa)

25 dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte, dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple),

30 une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la

35 température de reflux du solvant. L'atome d'azote du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles compatibles avec le reste de la molécule ou la réaction ; la protection s'effectue par exemple par un

radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, et cet atome d'azote est libéré préalablement à la condensation avec le dérivé de formule (IIa), notamment par hydrolyse acide.

- 5 De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Des conditions dans lesquelles peut être effectuée la condensation entre les dérivés de formules générales (II) et
10 (IIa) sont également décrites dans la demande WO 02/40474.

Lorsque R_3 est un radical $-\text{alk}-R^\circ$, dans lequel R° est un groupement $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$, dans lequel Rd est tel que défini plus haut, on condense intermédiairement un halogénure d'alcynyle puis on condense le radical désiré sur l'alcyne ainsi obtenu.

- 15 Lorsque R_3 représente un radical $-\text{alk}-R^\circ$, pour lequel alk est un radical alcoyle et R° représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on peut également construire la chaîne en condensant d'abord une chaîne $\text{HO}-\text{alk}-\text{X}$ pour laquelle X est un
20 atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis, le cas échéant, en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin
25 en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure $R^\circ_3\text{H}$ ou $R^\circ_3\text{H}_2$.

- La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyl s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénéation ou de sulfonylation,
30 notamment on fait agir un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore (trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyl, le chlorure de p.toluènesulfonyl ou
35 l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il

peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction du dérivé aromatique R_3H ou R_3H_2 s'effectue avantageusement comme décrit précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium. On peut encore opérer dans un éther (tétrahydrofur par exemple) dans des conditions de déshydratation en présence, par exemple, de diisopropylcarbodiimide et de triphénylphosphine.

Il est entendu que, si les radicaux par R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes bien connues de l'homme du métier qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé porté par R_2 peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertibutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.

Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier. Selon l'invention, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle peuvent être

préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R_2 est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxy méthyl protégé. Une fonction cétone éventuellement présente doit alors être intermédiairement
5 protégée. Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lequel R_2 est carboxyméthyle peuvent également être préparés à partir des dérivés pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénéation ou de tosylation, puis d'un agent de
10 cyanuration et enfin hydrolyse du nitrile.

On peut effectuer la réduction du carboxy protégé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium
15 par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C. On protège intermédiairement puis déprotège une fonction cétone éventuellement présente selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, notamment
20 via un acétal, cyclique ou non.

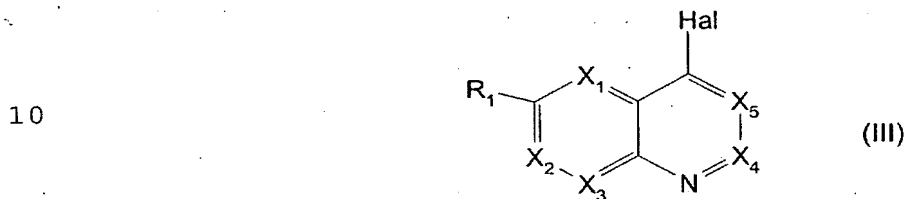
La réduction du carboxy libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de
25 sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone est dans ce cas également intermédiairement protégée.

La transformation du radical hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle en un radical carboxyméthyle ou carboxyéthyle
30 s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par
35 exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant

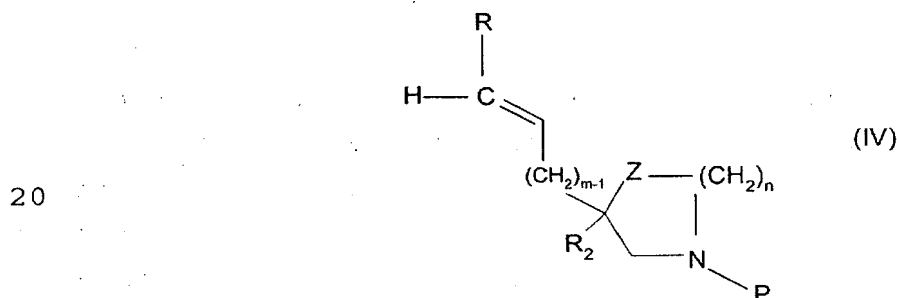
chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR s'effectue par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



dans laquelle R1, X1, X2, X3, X4 et X5 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, sur un

15 dérivé de formule générale :



dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R2 sont définis comme précédemment ou R2 représente un radical protégé si R2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de

30 formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R1, R'1, R'2, R'3, R'4, R'5 attendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

P peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituels dont la mise en place et l'élimination n'affectent

35

pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

La réaction peut notamment être effectuée par action successive sur le dérivé de formule générale (II) d'un
5 organoborane (9-borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C puis du dérivé bicyclique de formule générale (III) pour lequel Hal représente un atome de chlore ou de préférence un atome de
10 brome ou d'iode, par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al. Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphénylphosphinoférocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à
15 une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquelles Y représente un groupe CHOH, peuvent être préparées par oxydation en milieu basique du dérivé
20 correspondant pour lequel Y est un groupe CHR. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butyrate de potassium ou de sodium à une température comprise entre à 0
25 et 100°C.

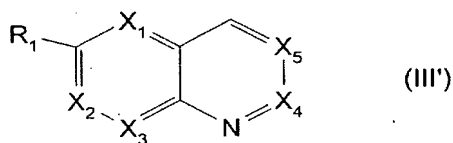
Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CRF ou CF₂ peuvent être préparés par fluoration respectivement à partir du dérivé pour lequel Y est un groupe CROH et de celui pour lequel Y est un groupe carbonyle. La
30 réaction est mise en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor®), trifluorure de
35 morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)]. La réaction de fluoration peut encore être effectuée au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl

diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine.

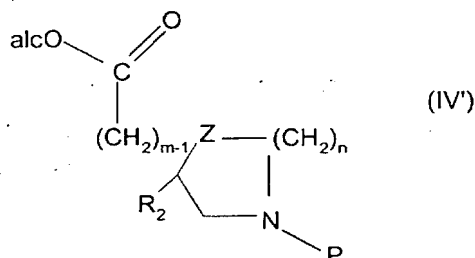
On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle peuvent être préparés par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CHOH. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium, éventuellement dans une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de chlorure d'oxalyde en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

Ces dérivés peuvent encore être préparés par condensation du dérivé lithié en position 4 du dérivé hétéroaromatique de formule générale (III') :



dans laquelle R1, X1, X2, X3, X4 et X5 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale (IV') :



dans laquelle P, R₂, m et n sont définis comme dans la formule (IV) et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ attendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

10 La formation du dérivé lithié en position 4 du dérivé (III') se fait à l'aide d'une base lithiée forte comme le butyllithium, le sec-butyllithium, ou de préférence le lithium diisopropylamidure, dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofur par exemple, à une température comprise

15 entre -78° et -40°. La condensation de ce dérivé lithié sur l'ester (IV') se fait dans le même solvant, à une température comprise entre -78°C et 0°C.

Le dérivé de formule (III') peut être préparé selon une méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

20 Le dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CRNH₂ peut être préparé à partir du dérivé CHOH correspondant que l'on transforme en son dérivé tosylé, sur lequel on fait agir de l'ammoniac. On opère dans un solvant inerte tel le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde

25 et de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une température comprise entre 20 et 100°C.

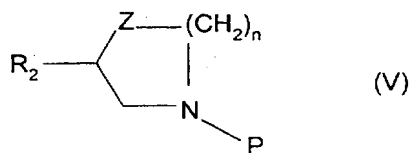
Le dérivé tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Y est CROH, par action du chlorure de tosyloxy dans la pyridine, à une température

30 comprise entre -10 et 20°C.

La demande WO 02/40474 fournit des méthodes pour accéder aux différentes valeurs de R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ dans les dérivés de formules générales (II) et (III) et de Hal dans les dérivés de formule générale (III).

35 Les dérivés de formule générale IV peuvent être préparés par condensation sur un dérivé de formule générale (V) :

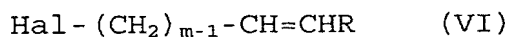
18



5

dans laquelle n et P sont définis comme précédemment, et R₂ est défini comme dans la formule générale (IV) ou (IV'), d'un produit de formule générale

10



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome et m et R sont définis comme

précédemment. On opère de préférence en présence d'une base

15

forte, notamment un amidure alcalin, par exemple le bis (triméthylsilyl) amidure de lithium, ou un lithien, par exemple le butyllithium, au sein d'un solvant organique qui peut notamment être un éther tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane.

20

Dans le cas où m=1, on opère de préférence en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie plus haut sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :

25



dans laquelle R est défini comme précédemment, puis débromhydrate le produit obtenu par un procédé connu de l'homme du métier. On peut par exemple se référer à la

30

méthode décrite par R.A. Bunce et al, Organic Preparations Procedure Internationale 1999-31 (1) p. 99-106.

D'autres procédés permettant de préparer les dérivés de formule générale (IV) sont décrits dans la demande WO 02/40474. On opère au départ d'un dérivé hétérocyclique azoté approprié.

35

Des exemples sont fournis ci-après dans la partie expérimentale.

Les dérivés intermédiaires de formule générale (II) et

(IV) obtenus lors de la mise en œuvre de procédé selon l'invention sont nouveaux et, à ce titre, font partie de l'invention.

Les dérivés de formule (V) sont en général connus (on peut citer par exemple les références EP 405506 ou WO 00/37458) et, pour certains, commerciaux. Des préparations figurent ci-après dans la partie expérimentale.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti, lesquelles entrent bien entendu dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparés selon les méthodes habituelles, connues de l'homme du métier, notamment par chromatographie chirale ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides ou avec les bases, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels avec les acides ou les bases entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates ou phosphates) ou avec les acides organiques (par exemple les succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates) ou avec des dérivés de substitution de ces acides.

Les dérivés de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-



terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, 5 décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées 10 (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediäminé, 15 diphénylènediamine, benzydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés de formule générale (I) selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement actifs.

20 L'étude ci-après le démontre.

a) **Activité in vitro** La méthode des dilutions en milieu agar en accord avec les recommandations NCCLS est utilisée pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en $\mu\text{g/ml}$.

25 Les activités des composés des exemples 1 à 4 sont regroupées dans le tableau suivant :

| Gram-positif CMI $\mu\text{g/ml}$ à 24 heures | |
|---|-------------|
| S. aureus IP8203 sensible | < 0,015 - 4 |
| S. aureus AS 5155 methicilline resistant | < 0,015 - 4 |
| S. pneumoniae 6254-01 MLS _B resistant | < 0,015 - 4 |
| E. faecalis ATCC29212 vancomycine resistant | 0,25 - 32 |
| Gram-négatif CMI $\mu\text{g/ml}$ à 48 heures | |
| M. catarrhalis IPA151 sensible | < 0,12 - 2 |
| H. influenzae 87169 sensible | 1 - > 64 |

In vitro, les composés de l'invention se sont donc montrés tout à fait remarquables sur à la fois germes gram positifs que sur germes négatifs.

5 b) **Activité in-vivo**

Certains dérivés se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 5 et 50 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale.

10 c) Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 50 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale chez la souris (2 administrations/jour).

15 Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram-positif et notamment dans celles à
20 *staphylococcus*, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post
grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires,
25 ainsi que dans celles à streptocoques ou enterocoques.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses provoquées par des bactéries à gram-négatif telles que *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*.

30 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement
35 acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de

quinoléine-4-substituée selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

5 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des
10 gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant
15 tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et
20 des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale,
25 peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions
30 peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation
35 ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les
 5 suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols.
 10 Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme
 15 d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de
 20 quinoléine-4-substituée selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en
 25 fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse
 30 pour un adulte.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

a) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral
 35 comprenant :

• Acide (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique..... 1 g

- Glucose..... qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium..... qsp pH = 4-4,5
- eau ppi..... qsp 20 ml

5 b) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-
- 10 carboxylique..... 500 mg
- glucose..... qsp 5%
 - hydroxyde de sodium..... qsp pH=4-4,5
 - eau ppi..... qsp 50 ml

15 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

Acide (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique :

- 20 A 1,25 g (2,336 mmol) de (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 25 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 14,2 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 16
- 25 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 40 cm³ d'acétonitrile. Après 0,5 heure d'agitation à une température voisine de 0°C, le solide orange en suspension est filtré, rincé avec 2 fois 7 cm³
- 30 d'acétonitrile puis dissous dans 55 cm³ d'eau. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N à une valeur de pH voisine de 6-7 puis extraite par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 10 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de
- 35 magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,55 g d'acide (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique, sous forme

d'un solide jaune fondant à 77°C ;

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,59 (mt : 4H) ;
 1,81 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,38 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 2,57 (mt : 1H) ; 2,96 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 3,07
 5 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 3,21 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ;
 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, $J = 16$ et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d
 large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 9,5$ et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,39 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz :
 10 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;
 IC $m/z=485$ (MH^+).

Exemple 2 :

(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle:
 15 A 2,171 g (5,67 mmol) de dichlorhydrate de (RS)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 150 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C,
 20 sous atmosphère d'argon, 3,92 g de carbonate de potassium, 1,03 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement préparée de 2-[(E)-3-chloropropenyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) dans dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous
 25 pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris par 200 cm^3 de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm^3 d'eau puis par 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous
 30 pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient
 35 1,45 g de (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune ;
 R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,70 (mt : 3H) ; 1,81 (mt : 2H) ; 2,26 (mt : 1H) ; 2,36 (d, $J =$

9,5 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,65 (mt : 2H) ; 2,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 3,06 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,18 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,53 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,45 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,60 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,23 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;

IE m/z=498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

10 2-[(E)-3-chloropropenyl]-1,4-difluorobenzène :

A 1,25 g (7,34 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamyle en solution dans 130 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 0,66 cm³ (9,07 mmol) de chlorure de thionyle et 15 1,08 g (9,07 mmol) de benzotriazole dans 70 cm³ de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est lavé par 3 fois 75 cm³ d'eau. La phase organique est 20 séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtré pour donner une solution de 2-[(E)-3-chloropropenyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) qui est aussitôt engagée telle quelle dans l'étape suivante.

25 Dichlorhydrate de (RS)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

A 2,9 g (6,495 mmol) de (RS)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 8,117 cm³ d'une 30 solution d'acide chlorhydrique 4 N dans de le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,38 g de dichlorhydrate de (RS)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3- 35 carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide jaune ;

IE m/z=346 (M^+), 315 ($M-OCH_3^+$), 304 ($M-C_2H_4N^+$), 204 ($C_{12}H_{11}ONF^+$).

(RS)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

A 24,84 cm³ (12,42 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 2,23 g (8,279 mmol) de (RS)-3-allyl-1-tert-butylloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,509 g (8,279 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 70 cm³ de tétrahydrofurane puis 5,27 g (24,84 mmol) de phosphate de potassium et 0,182 g (0,248 mmol) de PdCl₂dppf (dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl de palladium). Après 16 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 3 fois 25 cm³ de tétrahydrofurane. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 3 fois 40 cm³ d'eau puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,7 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,9 g de (RS)-1-tert-butylloxycarbonyl-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune ;

IE m/z=446 (M⁺), 390 (M-C₄H₈⁺), 345 (390-CO₂H⁺), 204 (C₁₂H₁₁ONF⁺).

La 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

(RS)-3-allyl-1-tert-butylloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

A 2,55 g (11,12 mmol) de (RS)-1-tert-butylloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon,

12,23 cm³ (12,23 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 0,25 heure d'agitation à une température voisine de -78°C, on ajoute 1,486 cm³ (16,68 mmol) de bromure d'allyle puis on laisse évoluer la température de -78°C à une température voisine de 20°C en 1,5 heures. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis concentré aux trois quarts sous pression réduite (2,7 kPa). Le concentré est repris avec 50 cm³ de d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 15 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 20 cm³ d'eau et 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,23 g de (RS)-3-allyl-1-tert-butyloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile incolore ; IC m/z 287 (MNH₄⁺), 270 (MH⁺), 231 (MNH₄⁺-C₄H₈).

(RS)-1-tert-butyloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

A 2,5 g (19,36 mmol) de (RS)-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3 cm³ de triéthylamine puis 4,649 g de di-tert-butyl dicarbonate en solution dans 30 cm³ de dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,08 g d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (6 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,55 g de (RS)-1-

tert-butyloxycarbonyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile incolore ;

IC m/z 247 (MNH_4^+), 230 (MH^+), 191 ($\text{MNH}_4^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 174 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$).

(RS)-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

- 5 A 5 g (22,8 mmol) de (RS)-1-benzyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,704 g de palladium sur charbon 10% (Pd/C) puis 11,5 g de formate d'ammonium. Après 3 heures
- 10 d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 3 fois 20 cm³ de méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g de (RS)-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une
- 15 huile incolore ;
IC m/z 130 (MH^+).

(RS)-1-benzyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle :

- A 9,496 g (110,3 mmol) d'acrylate de méthyle et 32,37 g (115,8 mmol) de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl
- 20 benzylamine (dipôle d'Ashiwa) en solution dans 350 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,213 cm³ (2,758 mmol) d'acide trifluoroacétique. La réaction est très exothermique, après 4 heures d'agitation à une température
- 25 voisine de 20°C, on ajoute 15 g de carbonate de potassium. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 150 cm³ d'eau et 150 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur
- 30 sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 26 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (gradient de 7 / 3 à 6 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression
- 35 réduite, on obtient 24,5 g de (RS)-1-benzyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune ;
IE m/z 219 (M^+), 188 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{O}^+$), 142 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5^+$), 128 ($\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7^+$).

Le N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine (dipôle

d'Ashiwa) peut être préparé selon la méthode décrite par Terao, Y., Kotaki, H., Imai, N., Achiwa, K. *Chém. Pharm. Bull.* 1985, 33, 896.

Exemple 3 :

5

Enantiomère A de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique

10 A 0,0693 g (0,139 mmol) de l'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 3 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,17 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 5N puis 1N à une valeur de pH voisine de 7. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,067 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (60 / 20 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 25 0,059 g d'un solide beige qui est repris dans 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de dichlorométhane. Le pH de la phase aqueuse est ajustée à 7 avec une solution aqueuse de soude 0,01N. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 5 cm³ d'eau, 30 séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,04 g de l'énantiomère A de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique (configuration absolue non 35 déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 76-80°C,

$[\alpha]_D^{20} +7,3 \pm 0,4$ [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,66 (mt : 4H) ; 1,79 (mt : 2H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,35 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,94 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 3,06 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,19 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 3,95 (s : 5 3H) ; 6,48 (dt, $J = 16$ et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, $J = 9,5$ et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,51 (ddd, $J = 9,5 - 6$ et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ; IE m/z 484 (M^+), 439 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}^+$), 153 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2^+$).

10

L'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit plus loin dans les exemples 5 et 6.

15 **Exemple 4**

Enantiomère B de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique

20 A 0,0675 g (0,135 mmol) de l'énantiomère B (dextrogyre) du 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 3 cm^3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,137 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde 25 de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 2 cm^3 d'eau et 5 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N puis 0,1N à une 30 valeur de pH de 7. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 5 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,035 g de l'énantiomère B de l'acide 35 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 80-84°C,

$[\alpha]_D^{20} -7,7 \pm 0,4$ [dichlorométhane ($c = 0,5$), 589 nm] ;

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,58 (mt : 4H) ;
 5 1,80 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,36 (d large, $J = 9$ Hz :
 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,93 (d large, $J = 9$ Hz :
 1H) ; 3,07 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,18 (d, $J = 6$ Hz :
 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, $J = 16$ et 6 Hz : 1H) ; 6,61
 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t
 10 dédoublé, $J = 9,5$ et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,38
 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, $J = 9,5 - 6$ et 3 Hz :
 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H) ;
 IE m/z 484 (M^+), 439 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}^+$), 153 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2^+$).

15 L'énantiomère B (dextrogyre) du 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit ci-après.

20 Exemples 5 et 6 :

Enantiomères A (lévogyre) et B (dextrogyre) du 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle

25 Le (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle (0,155 g) est injecté sur une colonne de 80 cm de diamètre et de 35 cm de longueur contenant 1200 g de phase stationnaire chirale : Chiralpak AD TM d'une granulométrie de
 30 20 μm . L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / 2-propanol / méthanol (92 / 5 / 3 en volumes)] à un débit de 120 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm. L'énantiomère A (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis
 35 concentré sous vide pour donner 0,069 g d'une huile incolore ;
 IE m/z 498 (M^+), 439 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3^+$), 153 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2^+$).

$[\alpha]_D^{20} -11,6 \pm 0,4$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm] ;

L'énantiomère B (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis
 5 concentré sous vide pour donner 0,067g d'une huile incolore ;
 IE m/z 498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

$[\alpha]_D^{20} +11,5 \pm 0,4$ [méthanol ($c = 0,5$), 589 nm] ;

10 Le (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2.

Exemple 7

15 Enantiomère A de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-
 20 phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 1,18 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le
 25 milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium,
 30 filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5
 35 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,18 g de l'énantiomère A de l'acide 2-[3-(3-fluoro-

6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : de 1,45 à 1,90 (mt : 4H) ; 2,04 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,63 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,05 (mt : 2H) ; 3,04 (t, $J = 7,5$ Hz : 10 2H) ; 3,12 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,52 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,77 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,85 (s : 3H) ; 7,20 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,08 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,73 (s large : 1H). $\alpha_D^{20} = -12,7^\circ \pm 0,6^\circ$ dans le méthanol à 0,5%

15 Exemple 8 :

Enantiomère B de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique

Une solution de 0,22 g de l'énatiomère B du 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 1,23 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 20 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 30 N. et extrait avec 25 cm³ de d'ether diéthylique. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice 35 (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28%) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis

évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,2 g de l'énantiomère B de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluorophénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,50 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,96 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,08 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 2H) ; 2,60 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; de 3,10 à 3,20 (mt : 2H) ; 3,54 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,91 (t large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,98 (s : 3H) ; 7,07 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = +16,0^\circ \pm 0,5$ dans le méthanol à 0,5%.

15 Enantiomères A et B du [3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluorophénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle :

Un mélange de 0,7 g de (2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle (mélange racémique des énantiomères A et B), 0,59 g de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzène, 0,32 g d'iodure de potassium et 1,33 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les

fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.52 g de 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse incolore (mélange racémique des énantiomères A et B).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : de
10 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,10 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,17 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, $J = 7$ Hz : 1H) ;
15 3,81 (t dédoublé, $J = 11$ et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,65 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

Le 1-(2-bromoéthylsulfanyl)-(2,5-difluoro)-benzène est
20 préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474

A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.

25 La séparation des 2 énantiomères A et B, est réalisée sur une phase stationnaire Chiracel OD TM C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 μm ; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase stationnaire 1200 g), la phase mobile est composée d'un
30 mélange de heptane/éthanol/triéthylamine (95/05/0,05 en volumes) ayant un débit de 110 cm^3 par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 265 nm.

Les fractions contenant le premier énantiomère (énantiomère A) élué en première position, le lévogyre, sont réunies et
35 évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.224 g d'une huile incolore.
Les fractions contenant le deuxième énantiomère (énantiomère B) élué en deuxième position, le dextrogyre, sont réunies

et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.236 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; 3,10 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,17 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, $J = 11$ et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).
- 10
- 15 $\alpha_D^{20} = -17,5^\circ \pm$ dans le DMSO à 0,6%

Enantiomère B

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,10 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,17 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, $J = 11$ et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).
- 20
- 25
- $\alpha_D^{20} = +24,1^\circ \pm 0,9\%$ dans le DMSO à 0,5%

- (2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle
- 30

- A une solution de 3,2 g (2RS)-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-tert-butyloxycarbonyl morpholine-2-carboxylate de méthyle dans 70 cm³ de dioxane, on ajoute 17,3 cm³ de dioxane chlorhydrique 4N, puis on laisse agiter à 20 °C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de
- 35

sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3 . Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 1,8 g de (2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse brune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : de 1,35 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,69 (mt : 3H) ; de 2,55 à 2,70 (mt : 1H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,19 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,35 (mt : 1H) ; 3,55 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,70 (mt : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

(2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-t-butoxycarbonylmorpholine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 3,9 g de (2RS)-2-allyl-4-t-butoxycarbonylmorpholine-2-carboxylate de méthyle dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et après avoir refroidi à -10 °C, on ajoute, goutte à goutte 32 cm^3 d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 4,35 g de 4-iodo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane sont ajoutés en 45 minutes, puis 260 mg de chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène et enfin 7,54 g de phosphate de potassium tribasique. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 15 heures au reflux puis filtré à chaud sur verre fritté. Le filtrat est repris dans 4 fois 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et concentré à sec sous pression réduite (40 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris par

250 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis
5 concentrée sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane puis par un mélange de
10 dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (40 °C ; 5 kPa). On obtient 3,22 g de (2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-*t*-butoxycarbonylmorpholine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile
15 visqueuse jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,35 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,38 (s : 9H) ; de 2,85 à 3,05 (mt : 1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (mt : 4H) ; 3,97
20 (s : 3H) ; 4,17 (d, J = 13,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

(2RS)-4-(tert-butyloxycarbonyl)-2-allyl-morpholine-2-carboxylate de méthyle (racémique)

A une solution de 3,7 cm³ de diisopropylamine dans 50 cm³ de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et après avoir refroidi à -70 °C, on ajoute, goutte à goutte 15 cm³ d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane. Le mélange est agité à cette même température pendant 70 minutes. 5 g de 4-(tert-butyloxycarbonyl)-2-carboxylate de
30 méthyle en solution dans 40 cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés, goutte à goutte, en 40 minutes. Le mélange est agité à cette même température pendant 40 minutes. 3,2 g de bromure d'allyle en solution dans 10 cm³ de THF sont ajoutés goutte à goutte pendant 25 minutes. Le mélange est agité à cette même
35 température pendant 70 minutes. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 2 heures. 15 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés goutte à goutte.

La température monte à 25 °C. La phase organique est décantée, lavée avec une fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200μ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (45 °C ; 5 kPa). On obtient 3,5 g de (2RS)-2-allyl-4-t-butoxycarbonylmorpholine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,40 (s : 9H) ; 2,38 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,80 à 3,05 (mt : 2H) ; de 3,55 à 3,80 (mt : 3H) ; 3,66 (s : 3H) ; 4,20 (d, J = 13 Hz : 1H) ; de 5,00 à 5,20 (mt : 2H) ; 5,70 (mt : 1H).

(2RS)-4-(tert-butyloxycarbonyl)-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 10 g d'acide (2RS)-4-(tert-butyloxycarbonyl)-2-carboxylique dans 200 cm³ d'acétonitrile sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20 °C, on ajoute, 13,5 cm³ d'iodométhane puis 7 g de carbonate de césium. Le mélange est agité à cette même température pendant 24 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (45 °C ; 5kPa). Le résidu est repris par 250 cm³ de dichlorométhane et 200 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (35 C ; 5 kPa). On obtient 5 g de (2RS)-4-t-butoxycarbonylmorpholine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile visqueuse jaune qui cristallise lentement. Point de fusion est de 68 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 373K, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 3,18 (dd dédoublé, J = 13,5 - 9 et 3 Hz : 1H) ; 3,28 (dd, J = 13,5 et 8 Hz : 1H) ;

3,53 (mt : 2H) ; 3,71 (s : 3H) ; 3,80 (dd, $J = 13,5$ et 3 Hz : 1H) ; 3,89 (dt, $J = 11$ et 4 Hz : 1H) ; 4,17 (dd, $J = 8$ et 3 Hz : 1H).

5 Exemple 9 :

Enantiomère A de l'acide [3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylique

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 1,22 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures.

Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,23 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,13 g de l'énantiomère A de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylique, sous forme d'un vernis jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,90 (mt : 3H) ; 1,95 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, $J = 11$ et $3,5$ Hz : 1H) ; 2,63 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,17 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,63 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,90 (t très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,96 (s :

3H) ; 6,41 (dt, $J = 7$ et $16,5$ Hz : 1H) ; 6,62 (d large, $J = 16,5$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et $4,5$ Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 10$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

5 $\alpha_D^{20} = -12,6^\circ \pm 0,7$ dans le méthanol à 0,5%

Exemple 10 :

Enantiomère B de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-

10 carboxylique

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère B du 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm³ de 1,4-dioxane, 10 cm³ de méthanol et de 15 1,22 cm³ de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 20 25 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par 25 chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ m ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis 30 évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,14 g de l'énatiomère B de l'acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylique, sous forme d'une huile épaisse orange.

35 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,85 (mt : 3H) ; 1,95 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, $J = 11$ et $2,5$ Hz : 1H) ; 2,62 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ;

3,17 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,62 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,91 (t très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,40 (dt, $J = 16$ et 7 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 10$ Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

$\alpha_D^{20} = +12,4^\circ \pm 0,6$ dans le méthanol à 0,5%

Préparation des énantiomères A et B du [3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-

10 phényl)allyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle :

A 0,7 g de l'alcool 2,5-difluorocinnamique solubilisé dans 90 cm³ de chloroforme, sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 23 °C, on ajoute, goutte à goutte une solution 0,62 g de benzotriazole et 0,62 g de 15 chlorure de thionyle en solution dans 30 cm³ de chloroforme. Le mélange est ensuite agité à cette même température pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est repris avec 75 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 75 cm³ d'eau distillée et enfin séchée sur sulfate de magnésium pour 20 donner une solution jaune S. Cette solution S est ajoutée sur un mélange de 1,1 g de (2RS)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-morpholine-2-carboxylate de méthyle, 0,5 g d'iodure de potassium et 2,1 g de carbonate de potassium dans 150 cm³ d'acétonitrile puis l'ensemble est 25 chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression 30 réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de 35 magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ m ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un

mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.48 g de 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluorophényl)allyl]-morpholine-2-carboxylique de méthyle, sous forme d'une gomme brune (mélange racémique des énantiomères A et B).

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, J = 16,5 et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.

La séparation des 2 énantiomères A et B, est réalisée sur 25 une phase stationnaire Chiracel ODTM C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 μm ; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase stationnaire 1200 g, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane/méthanol/propanol (95/01/04 en volumes) 30 ayant un débit de 100 cm³ par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 254 nm.

Les fractions contenant le premier énantiomère élué en première position (appelé énantiomère A), le lévogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une 35 température voisine de 40°C pour donner 0,217 g d'une huile incolore.

Les fractions contenant le deuxième énantiomère élué en deuxième position (appelé énantiomère B), le dextrogyre, sont

réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,212 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d
- 10 très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, $J = 11$ et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, $J = 16$ et 6,5 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, $J = 10$ et 4,5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J =$
- 15 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

Enantiomère B

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, $J = 11$ Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, $J = 11$ et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d
- 20 large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, $J = 11$ Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, $J = 11$ et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, $J = 16$ et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, $J = 16$ Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24
- 25 (t dédoublé, $J = 10$ et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H)

Exemple 11 :

- 30 Acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique
A 614 mg (1.267 mmol) de -1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 20 cm³ de
- 35 dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 5 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 1,5 heures d'agitation au reflux, on additionne encore 6 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N, et garde au reflux

encore 3 heures ;

le milieu réactionnel est refroidi et additionné de 4,5 cm³ d'acide chlorhydrique à 37 % , puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est
 5 flash-chromatographié sur une colonne de 200 cm³ de silice fine [éluant : gradient de solvants (dichlorométhane - méthanol - ammoniacale aqueuse à 28 % (de 100-0-0 à 72-24-4 en volumes)]. Les fractions contenant le produit sont jointes et évaporées à sec (2,7 kPa). Le résidu (530 mg) est repris dans
 10 10 cm³ de dichlorométhane, dilué avec 25 cm³ d'éther diéthylique pour donner 445 mg d'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide légèrement rose fondant à 211°C .

15

Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,60 (mt : 2H) ; 1,99 (mt : 2H) ; de 2,95 à 3,55 (mt : 2H) ; 3,09 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,19 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et
 20 5,5 Hz : 1H) ; 6,57 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H) .

25 Spectre de masse IC : m/z 471 (M+H)⁺ (pic de base).

Le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 12.

30 Exemple 12 :

1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle

A 1,18 g (2.91 mmol) de dichlorhydrate de -3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de
 35 méthyle, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2 g de carbonate de potassium, 0,531 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement préparée

de 2-[(E)-3-chloropropèn-1-yl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) en solution dans 70 cm³ d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est
 5 repris par 100 cm³ d'eau, extrait par six fois 100 cm³ de dichlorométhane que l'on concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,546 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie-flash sur 240 ml de silice fine [éluant : gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle (de
 10 50-50 à 40-60 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,799 g de 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétididine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune ;

15 Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,57 (mt : 2H) ; 2,00 (mt : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,10 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,38 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,55 (d large, J = 16,5 Hz :
 20 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,48 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 484 (M⁺), m/z 191 (pic de base).

La solution de 2-[(E)-3-chloropropèn-1-yl]-1,4-difluorobenzène
 25 (3,8 mmol) dans l'acétonitrile peut être préparée de la manière suivante :

A 0,646 g (3,8 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamique en solution dans 40 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une
 30 solution de 0,34 cm³ (4,66 mmol) de chlorure de thionyle et 0,555 g (4,66 mmol) de benzotriazole dans 40 cm³ de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat
 35 est lavé 3 fois par 30 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et filtrée pour donner une solution de 2-[(E)-3-chloropropèn-1-yl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) qui est alors concentrée à sec sous pression réduite

(2,7 kPa) à une température voisine de 20 °C, avant dissolution dans l'acétonitrile.

Le dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle peut être

5 préparé de la manière suivante :

A 1,325 g (3,06 mmol) de 1-tert-butyloxycarbonyl-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 10 cm³ d'une
10 solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,19 g de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-
15 carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue jaune pâle ;

Spectre de masse IE : m/z 332 (M⁺), m/z 304, 204 (pic de base), et 191.

20

1-tert-butyloxycarbonyl-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle :

A 12 cm³ (6 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une
25 température voisine de 3°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 1,021 g (4 mmol) de 3-allyl-1-tert-butyloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm³ de tétrahydrofuranne. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures
30 d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,34 g (4,4 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 35 cm³ de tétrahydrofuranne puis 2,55 g (12 mmol) de phosphate de potassium et 0,09 g (0,123 mmol) de PdCl₂dppf (dichlorure de
35 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl palladium). Après 19 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur un verre fritté qui est abondamment rincé par du tétrahydrofuranne et de

l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,09 g d'une huile noire qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 cm³ de silice fine [éluant : gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 75-25 à 60-40 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,334 g de 1-tert-butyloxycarbonyl -3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune ;

10

Spectre de masse IC : m/z 433 (M+H)⁺ (pic de base).

3-allyl-1-tert-butyloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle:

A 3,601 g (16,73 mmol) de 1-tert-butyloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 20 cm³ (20 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de -78°C, on ajoute 2,2 cm³ (25,4 mmol) de bromure d'allyle puis on laisse remonter la température de -78°C à une température voisine de 20°C, température à laquelle on agite encore 17 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'eau que l'on extrait par trois fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium anhydre, filtre puis concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,525 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 90-10 à 80-20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,75 g de -3-allyl-1-tert-butyloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile incolore ;

35

Spectre de masse IC : m/z 256 (M+H)⁺, m/z 273 (M+NH₄)⁺ (pic de base).

1-tert-butyloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle :

A une solution de 3,513 g (17,46 mmol) d'acide 1-tert-butylloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylique en solution dans 30 cm³ de méthanol, on ajoute 0,9 cm³ (0,9 mmol) d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium ; on refroidit à
 5 une température voisine de 5°C, et coule alors en cinq minutes 10 cm³ (20 mmol) d'une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane puis après trente minutes, encore 15 cm³ (30 mmol) d'une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane. Après décoloration,
 10 les solvants sont évaporés sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,205 g d'un liquide brun qui est purifié par chromatographie-flash sur 320 ml de silice fine [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient
 15 3,456 g de 1-tert-butylloxycarbonyl-azétidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'un liquide incolore ;

Spectre de masse IC : m/z 216 (M+H)⁺, m/z 233 (M+NH₄)⁺ (pic de base).

20

Exemple 13 :

Sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléinyl-4-yl)propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-éthyl]-
 25 azétidine-3-carboxylique

On opère comme à l'exemple 11, mais à partir de 512,4 mg (1,08 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléinyl-4-yl)propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-éthyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle, de 20 cm³ de dioxane, et de 10 cm³ de
 30 solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N, 1,5 heures à reflux. On refroidit puis additionne 5 cm³ d'acide chlorhydrique, puis une solution aqueuse d'ammoniaque de façon à atteindre un pH > 8. On évapore alors les solvants sous pression réduite (2,7 kPa), sans aller à sec. On reprend
 35 dans 20 cm³ d'eau et laisse reposer, avant de filtrer, laver à l'eau et à l'éther diéthylique. On obtient ainsi 473 mg de sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléinyl-4-yl)propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-éthyl]-

azétidine-3-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche fondant vers 67 °C.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,57
 5 (mt : 2H) ; 1,96 (mt : 2H) ; 2,57 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ;
 2,74 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ; de 2,95 à 3,10 (mt : 2H) ;
 3,05 (d large, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,32 (d large, $J = 7$ Hz :
 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,04 (dd, $J = 5,5$ et 3,5 Hz : 1H) ;
 7,17 (d large, $J = 3,5$ Hz : 1H) ; 7,38 (mt : 1H) ; 7,40 (dd,
 10 $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,97
 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 460 (M^+), m/z 331 (pic de base).

15 Exemple 14 :

3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléinyl-4-yl)propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-éthyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle

20 A une solution de 508 mg (1,35 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-azétidine-3-carboxylate de méthyle, 314 mg (2,7 mmol) de 2-thiophene thiol, et de 708 mg (2,7 mmol) de triphénylphosphine dans 5 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne à une
 25 température voisine de 20°C une solution de 0,53 cm^3 (2,7 mmol) de diisopropyl carbodiimide dans 5 cm^3 de tétrahydrofurane et laisse agiter 22 heures à une température voisine de 20°C.

On additionne alors au milieu réactionnel 30 cm^3 d'éther
 30 diéthylique, et extrait deux fois par 30 cm^3 d'eau additionnée de 0,5 cm^3 d'acide méthanesulfonique concentré, puis par deux fois 30 cm^3 d'eau. Ces phases aqueuses acides, jointes sont lavées par 30 cm^3 d'éther diéthylique, puis alcalinisées à $\text{pH} > 11$; on extrait 5 fois par 50 cm^3 de dichlorométhane, avant
 35 d'évaporer à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (693 mg) est purifié par chromatographie-flash sur 150 cm^3 de silice fine [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1/1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression

réduite, on obtient 340 mg de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléinyl-4-yl)propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-éthyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile presque incolore.

5

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,53 (mt : 2H) ; 1,97 (mt : 2H) ; 2,56 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 2,74 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,06 (d, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,33 (d, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,04 (dd, $J = 5,5$ et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, $J = 3,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d large, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,41 (dd large, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, $J = 5,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,97 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,70 (d, $J = 1$ Hz : 1H).

15 Spectre de masse IE : m/z 474 (M^+), m/z 345 (pic de base).

3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-azétidine-3-carboxylate de méthyle :

A une solution de 2,57 g (6,347 mmol) de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylate de méthyle et de 0,75 cm^3 (9,6 mmol) de 2-iodo-éthanol dans 100 cm^3 d'acétonitrile, on additionne 3,51 g de carbonate de potassium (24,4 mmol), et agite 20 heures à une température voisine de 20°C, avant de porter 1,25 heures à reflux et d'évaporer les solvants sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 cm^3 d'eau et extrait par trois fois 100 cm^3 de dichlorométhane que l'on évapore sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,88 g d'une huile rose qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 ml de silice fine [éluant : gradient de dichlorométhane/méthanol/ solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % (de 100-0-0 à 86-12-2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,748 g de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-azétidine-3-carboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile rose.

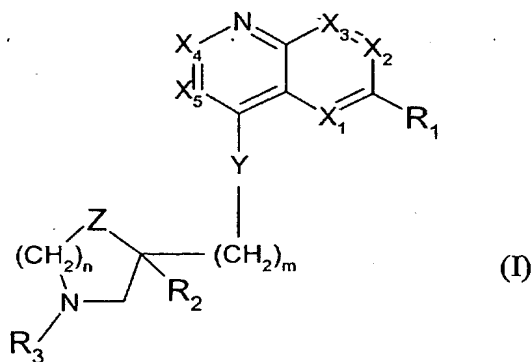
35 Spectre de masse IE : m/z 376 (M^+), m/z 345 (pic de base).

REVENDEICATIONS

1) Un dérivé de quinoléine-4-substituée, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale

5.

10



15 dans laquelle :

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

- 20 R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 , sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluoro-
- 25 méthylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, nitro, $-NRaRb$ ou $-CONRaRb$ (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et
- 30 Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote
- 35 ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou

bicyclique, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, $-NRaRb$ ou $-CONRaRb$ pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment, ou représentent phénoxy, hétérocycloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthoxy, ou bien R₁ peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m+1}$ ou $-OC_mF_{2m+1}$ pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'₅ peut également représenter trifluoracétyle,

10 Y représente un groupe CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆) ;

m est égal à 1, 2 ou 3 ;

15 n est égal à 0, 1 ou 2 ;

Z représente un groupe CH₂ ou bien Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe SO ou SO₂ et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

20

R₂ représente un radical $-CO_2R$, $-CH_2CO_2R$, $-CH_2-CH_2CO_2R$, $-CH_2OH$ ou $-CH_2-CH_2OH$; R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-R₃ pour lequel alk est un radical alcoylène et R₃ représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, $-N-(cycloalcoyle)_2$, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, $-N-(phényle)_2$, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle,

- hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle,
- 5 hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxy, carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb représentent respectivement hydrogène,
- 10 alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre
- 15 hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou bien R^o_3 représente $-CR'b=CR'c-R'a$ pour lequel R'a
- 20 représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonyl-alcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle,
- 25 hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylsulfinylalcoyle, hétéroarylsulfonylalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques),
- 30 phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R_3 représente un radical $-C\equiv C-Rd$ pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle,
- 35 hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou

bien R°_3 représente un radical $-CF_2$ -phényle ou $-CF_2$ -hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être
 5 éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyl-oxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, $-NRaRb$ pour lequel Ra et Rb sont définis
 10 comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfonylealcoyle, étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle
 15 contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

20 2) Un dérivé de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce que :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome
 25 d'azote, $R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy :

30 Y représente un radical $CH_2, CHOH, CHF, CHNH_2$ ou $C=O$;

m est égal à 2 ;

n est tel que défini à la revendication 1 ;

35

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini à la revendication 1, et

- R_3 représente un radical alk-R° , pour lequel alk est un radical alcoylène et R° représente alcoyloxy, alcoylthio,
- 5 alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino,
- 10 N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryle (mono ou bicyclique), oxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino,
- 15 N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme dans la revendication 1, ou bien R° représente -CR'b=CR'c-R'a pour
- 20 lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, hétéroaryle étant mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle,
- 25 N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R° représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle,
- 30 phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques), ou bien
- 35 R° représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être

éventuellement substitués comme envisagé dans la revendication 1,

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les
5 mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

3) Un dérivé de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

10

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$,

$R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$, sont identiques ou différents et
15 représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

Y représente un radical $CH_2, CHOH, CHF, CHNH_2$ ou $C=O$;

20 m est égal à 2 ;

n est tel que défini à la revendication 1 ;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier
25 cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini à la revendication 1, et

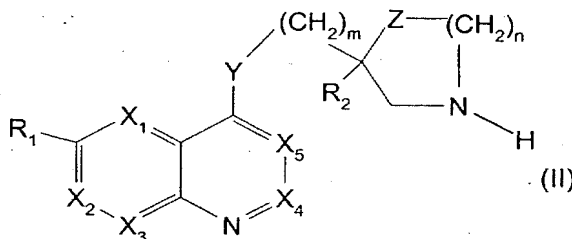
R_3 représente un radical $alk-R^o$, pour lequel alk est un
30 radical alcoylène et R^o , représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylcoyloxy, phénylcoylthio, hétéroaryle (mono ou bicyclique), oxy, hétéroarylthio, hétéroarylcoyloxy, hétéroarylcoylthio, (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques) ou bien
35 R^o , représente $-CR'b=CR'c-R'a$ pour lequel R'a représente phényle, phénylthioalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, hétéroaryle étant mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle,

- hétéroarylthio (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle,
- 5 phényle, phényl alcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryle étant mono ou bicycliques),
- 10 étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé dans la revendication 1,
- 15 sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 4) L'un quelconque des dérivés de formule générale (I)
- 20 selon la revendication 1, dont les noms suivent :
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
 - l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;

- 1'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 1'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 1'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- 1'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

5) Procédé de préparation des dérivés de formule générale (I) telle que défini à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R_3 définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinoléine 4- substituée de formule générale :



dans laquelle $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, R_1, R_2, Y, Z, m$ et n sont

définis comme à la revendication 1, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou
5 diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

6) Un procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce
10 que la condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme à la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl,
15 un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl.

7) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente un radical -alk- R_3 pour lequel alk est un radical alcoyle et R_3
20 représente un radical $-C\equiv C-R_d$ dans lequel R_d est tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue par condensation d'un halogénure d'alcynyle $HC\equiv C-alk-X$ pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical R_d
25 approprié.

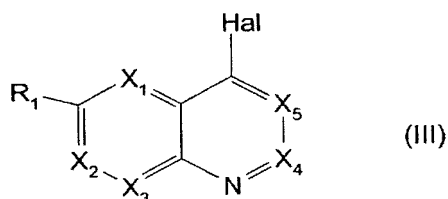
8) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente un radical -alk- R_3 pour lequel alk est un radical alcoyle et R_3 représente un
30 radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on effectue la réaction par construction de la chaîne en condensant d'abord une chaîne $HO-alk-X$ pour laquelle X est un atome d'halogène, puis soit en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une
35 chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure R_3H ou R_3H_2 , soit en faisant agir directement le dérivé aromatique dans des

conditions de déshydratation.

9) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les dérivés de formule générale (I) dans laquelle R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle sont préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R_2 est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxyméthyl protégé.

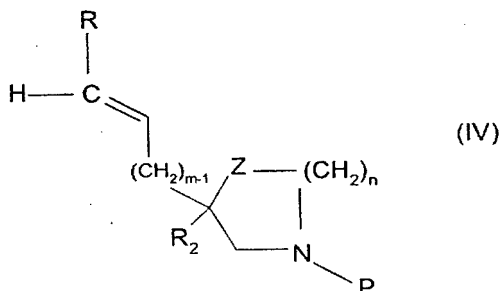
10) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :

15



20 dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule générale :

25

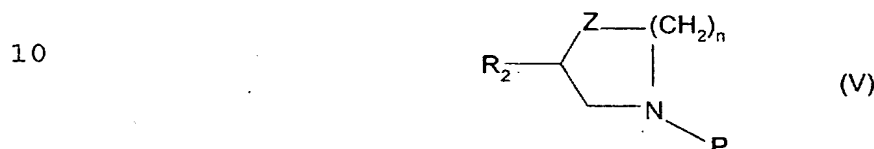


30

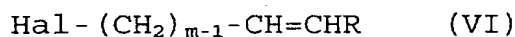
dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R_2 sont définis comme à la revendication 1 ou R_2 représente un radical protégé si R_2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 attendu, et le

cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

- 11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans laquelle R, Z, P, R₂ et n sont définis comme à la revendication 10 et m est égal à 2 ou 3, par condensation sur un dérivé de formule générale (V)



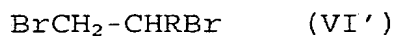
- dans laquelle n, z et R₂ sont définis comme à la revendication 1 et P défini comme à la revendication 5 d'un produit de formule générale



- 20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et n et R sont définis comme à la revendication 1.

- 12) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans laquelle R, Z, P, R₂ et n sont définis comme à la revendication 10 et m est égal à 1, en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie à la revendication 11 sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :

30



dans laquelle R est défini comme précédemment, puis débromhydrate le produit obtenu.

35

- 13) Les dérivés de formule générale (II) telle que définie à la revendication 5.

14) Les dérivés de formule générale (IV) telle que définie à la revendication 10.

15) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.

16) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

10

17) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement

15 acceptables.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|---------------------|------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | FRAV2003/007 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 030 3812 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : Aventis Pharma S.A. | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | BIGOT | |
| Prénoms | | Antony | |
| Adresse | Rue | 8 rue Jean Rostand | |
| | Code postal et ville | 91300 | MASSY |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | EL-AHMAD | |
| Prénoms | | Youssef | |
| Adresse | Rue | 11 Avenue de Verdun | |
| | Code postal et ville | 94000 | CRETEIL |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | MALLERON | |
| Prénoms | | Jean-Luc | |
| Adresse | Rue | 2, Allée Renoir | |
| | Code postal et ville | 91460 | MARCOUSSIS |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | |
| François DAVID Mandataire | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|-------------------------------|------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | FRAV2003/007 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 0303812 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : Aventis Pharma S.A. | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | MARTIN | |
| Prénoms | | Jean-Paul | |
| Adresse | Rue | 14, Avenue de l'agent Sarre | |
| | Code postal et ville | 92700 | COLOMBES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | MIGNANI | |
| Prénoms | | Serge | |
| Adresse | Rue | 14, Avenue de Robinson | |
| | Code postal et ville | 92290 | CHATENAY-MALABRY |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | PANTEL | |
| Prénoms | | Guy | |
| Adresse | Rue | 12, Rue Jean-Baptiste Clément | |
| | Code postal et ville | 94510 | LA QUEUE EN BRIE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | |
| François DAVID Mandataire | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3../3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|--------------------------|-------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | FRAV2003/007 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 0303812 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : Aventis Pharma S.A. | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | RONAN | |
| Prénoms | | Baptiste | |
| Adresse | Rue | 15, Allée des Noisetiers | |
| | Code postal et ville | 92140 | CLAMART |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | TABART | |
| Prénoms | | Michel | |
| Adresse | Rue | 3, Rue Paul Langevin | |
| | Code postal et ville | 91290 | LA NORVILLE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | FRANCE | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | |
| François DAVID Mandataire | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)